

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-90037

(P2010-90037A)

(43) 公開日 平成22年4月22日(2010.4.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	4 C 0 8 3
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 8/37 (2006.01)	A 6 1 K 8/37	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-258921 (P2008-258921)	(71) 出願人	591082421
(22) 出願日	平成20年10月3日 (2008. 10. 3)		丸善製薬株式会社
			広島県尾道市向東町 1 4 7 0 3 番地の 1 0
		(72) 発明者	木曾 昭典
			広島県福山市新市町相方 1 0 8 9 - 8 丸
			善製薬株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	村上 敏之
			広島県福山市新市町相方 1 0 8 9 - 8 丸
			善製薬株式会社総合研究所内
		F ターム (参考)	4C057 BB03 DD01 KK08
			4C083 AC391 AD391 CC02 EE12 EE13
			4C086 AA01 EA11 MA01 MA02 MA04
			MA09 NA14 ZA89 ZC41
			4C206 AA01 AA02 DB20 DB54 MA01
			MA02 MA04 MA28 MA83 NA14
			ZA89 ZC41

(54) 【発明の名称】 フィラグリン産生促進剤

(57) 【要約】

【課題】皮膚の保湿効果を発揮する事による乾燥肌、しわ、肌荒れ、アトピー性皮膚炎の改善及び予防を効果的に行うことが出来る、優れたフィラグリン産生促進作用を有するフィラグリン産生促進剤を提供する。

【解決手段】本発明のフィラグリン産生促進剤は、ロズマリン酸及びエリオジクチオール 7 - O - ルチノシドから選択される少なくとも 1 種を含有する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7 - O - ルチノシドを有効成分として含有することを特徴とするフィラグリン産生促進剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚の保湿機能の向上に關与するフィラグリンの前駆体であるプロフィラグリンの mRNA 発現を促進するフィラグリン産生促進剤に關する。

【背景技術】

10

【0002】

天然保湿因子 (Natural Moisturizing Factors ; NMF) の主成分であるアミノ酸は、ケラトヒアリン顆粒に由来するフィラグリンが角質層内で分解されて産生される。このフィラグリンは、角質層直下の顆粒層に存在する表皮ケラチノサイトでプロフィラグリンとして発現する。その後、直ちにリン酸化し、ケラトヒアリン顆粒に蓄積され、脱リン酸、加水分解を経てフィラグリンへと分解され、角質層に移行して、ケラチンフィラメントの凝集効率を高め、角質細胞の内部構築に關与することが報告されている (非特許文献 1 参照)。

【0003】

近年、このフィラグリンが皮膚の水分保持に非常に重要かつ必要不可欠であること、及び乾燥などの条件によってフィラグリンの合成力が低下し、角質層におけるアミノ酸量が低下することが報告されている (非特許文献 2 参照)。

20

【0004】

従って、表皮ケラチノサイトにおけるプロフィラグリン mRNA の発現促進を通じて、フィラグリンの産生を促進することによって角質層内のアミノ酸量を増大させ、角質層の水分環境を本質的に改善できることが期待される。

【0005】

このため、フィラグリン産生促進剤としては、例えば、カンゾウ抽出物 (特許文献 1 参照)、天然植物中に含まれるフラバノン配糖体として知られるリクイリチン (特許文献 2 参照)、ワイルドタイム抽出物、チョウジ抽出物、サルビア抽出物及びローヤルゼリー抽出物等 (特許文献 3 参照)、などが提案されている。しかしながら、高いプロフィラグリン mRNA 発現促進作用を有し、安価であり、安全性の高いフィラグリン産生促進剤に対する消費者の要望は強く、更なる新しいフィラグリン産生促進剤の開発及びその提供が強く求められているのが現状である。

30

【特許文献 1】特開 2002 - 363054 公報

【特許文献 2】特開 2003 - 146886 公報

【特許文献 3】特開 2006 - 16337 公報

【非特許文献 1】フレグランスジャーナル臨時増刊 Vol. 17、p14 - 19、2000 年発行

【非特許文献 2】「Arch. Dermatol. Res.」Vol. 288、p. 442 - 446、1996 年発行

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、前記従来における問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、皮膚の保湿機能の向上に關与するフィラグリンの前駆体であるプロフィラグリンの mRNA 発現を促進するフィラグリン産生促進剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

50

前記課題を解決するため、本発明者らが鋭意検討を行った結果、ロズマリン酸 (Rosmarinic Acid) 及び / 又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシド (Eriodictyol 7-O-rutinoside) が、優れたプロフィラグリン mRNA 発現促進作用を有し、表皮細胞におけるプロフィラグリン mRNA 発現促進作用を通じてフィラグリンの産生を促進させて、乾燥肌、しわ、肌荒れ、アトピー性皮膚炎の改善及び予防ができることを知見した。

【0008】

本発明は、本発明者らによる前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、ロズマリン酸及び / 又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを有効成分として含有することを特徴とするフィラグリン産生促進剤

10

【発明の効果】

【0009】

本発明によると、ロズマリン酸及び / 又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有してなるフィラグリン産生促進剤が、優れたプロフィラグリン mRNA 発現促進作用を有し、皮膚の保湿効果を発揮することによって、乾燥肌、しわ、肌荒れ、アトピー性皮膚炎の改善及び予防を効果的に行うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

(フィラグリン産生促進剤)

20

本発明のフィラグリン産生促進剤は、ロズマリン酸及び / 又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有してなり、更に必要に応じてその他の成分を含有してなる。

ロズマリン酸及び / 又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドは、当該ロズマリン酸及び / 又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有する植物抽出物から単離・精製することにより製造することもできるし、合成により製造することもできる。なお、合成により製造する場合、その合成方法は特に限定されるものではなく、公知の方法により合成することができる。

【0011】

上記ロズマリン酸及び / 又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有する植物としては、例えば、シソ、マンネンロウ、ワイルドタイム等のシソ科 (Labiatae)

30

【0012】

シソは、学名 *Perilla frutescens* Britton var. *acuta* Kubo である。構成部位としては特に制限はなく、目的に応じて適宜選定することができるが、例えば葉、茎、花、果実、果皮、果核、地上部又はこれらの混合物が好適である。これらの中でも前記葉が好ましい。

【0013】

マンネンロウは、学名 *Rosmarinus officinalis* L. である。構成部位としては特に制限はなく、目的に応じて適宜選定することができるが、例えば葉、茎、花、果実、果皮、果核、地上部又はこれらの混合物が好適である。これらの中でも前記葉が好ましい。

40

【0014】

ワイルドタイムは、学名 *Thymus serpyllum* L. である。構成部位としては特に制限はなく、目的に応じて適宜選定することができるが、例えば葉、茎、花、果実、果皮、果核、地上部又はこれらの混合物が好適である。これらの中でも前記地上部が好ましい。

【0015】

なお、上記ロズマリン酸及び / 又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドは植物の抽出に一般に用いられている方法により抽出したものを使用してもよいし、市販品を使用してもよい。前記抽出物には、抽出処理によって抽出原料から得られる抽出液、該抽出液

50

の希釈液もしくは濃縮液、該抽出液を乾燥して得られる乾燥物、又はこれらの粗精製物もしくは精製物のいずれもが含まれる。

【0016】

上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有する植物抽出物は、抽出原料を乾燥した後、そのまま又は粗砕機を用いて粉碎し、抽出溶媒による抽出に供することにより得ることができる。乾燥は天日で行ってもよいし、通常使用される乾燥機を用いて行ってもよい。また、ヘキサン等の非極性溶媒によって脱脂等の前処理を施してから抽出原料として使用してもよい。脱脂等の前処理を行うことにより、植物の極性溶媒による抽出処理を効率よく行うことができる。

【0017】

10

抽出溶媒としては、極性溶媒を使用するのが好ましく、例えば、水、親水性有機溶媒等が挙げられ、これらを単独で又は2種以上を組み合わせ、室温又は溶媒の沸点以下の温度で使用することが好ましい。

【0018】

抽出溶媒として使用し得る水としては、純水、水道水、井戸水、鉱泉水、鉱水、温泉水、湧水、淡水等のほか、これらに各種処理を施したものが含まれる。水に施す処理としては、例えば、精製、加熱、殺菌、濾過、イオン交換、浸透圧調整、緩衝化等が含まれる。したがって、本発明において抽出溶媒として使用し得る水には、精製水、熱水、イオン交換水、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等も含まれる。

【0019】

20

抽出溶媒として使用し得る親水性有機溶媒としては、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等の炭素数1～5の低級脂肪族アルコール；アセトン、メチルエチルケトン等の低級脂肪族ケトン；1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等の炭素数2～5の多価アルコール等が挙げられる。

【0020】

2種以上の極性溶媒の混合液を抽出溶媒として使用する場合、その混合比は適宜調整することができる。例えば、水と低級脂肪族アルコールとの混合液を使用する場合には、水10質量部に対して低級脂肪族アルコール1～90質量部を混合することが好ましく、水と低級脂肪族ケトンとの混合液を使用する場合には、水10質量部に対して低級脂肪族ケトン1～40質量部を混合することが好ましく、水と多価アルコールとの混合液を使用する場合には、水10質量部に対して多価アルコール10～90質量部を混合することが好ましい。

30

【0021】

抽出処理は、抽出原料に含まれる可溶性成分を抽出溶媒に溶出させ得る限り特に限定はされず、常法に従って行うことができる。例えば、抽出原料の5～15倍量（質量比）の抽出溶媒に、抽出原料を浸漬し、常温又は還流加熱下で可溶性成分を抽出させた後、濾過して抽出残渣を除去することにより抽出液を得ることができる。得られた抽出液から溶媒を留去するとペースト状の濃縮物が得られ、この濃縮物をさらに乾燥すると乾燥物が得られる。

【0022】

40

以上のようにして得られた抽出液、当該抽出液の濃縮物又は当該抽出液の乾燥物から上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを単離・精製する方法は、特に限定されるものではなく、常法により行うことができる。例えば、植物抽出物を濃縮し、液液分配抽出、イオン交換樹脂、多孔性樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーにかけることにより粗精製し、さらに、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー、順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、必要に応じて結晶化することにより、上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを単離・精製することができる。

【0023】

以上のようにして得られる上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-

50

ルチノシドは、プロフィラグリンmRNA発現促進作用を有しているため、この作用を利用してフィラグリン産生促進剤の有効成分として用いることができる。なお、抽出処理により得られた植物抽出物は上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有しており、そのままフィラグリン産生促進剤の有効成分として使用し得るが、精製して上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドの純度を高めたものを使用することが好ましい。上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドの純度を高めたものを有効成分として使用することによって、より一層使用効果に優れたフィラグリン産生促進剤を得ることができる。

【0024】

本発明のフィラグリン産生促進剤は、上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有する植物抽出物のみからなるものでもよいし、上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有する植物抽出物を製剤化したものでもよい。

10

【0025】

上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドは、デキストリン、シクロデキストリン等の薬学的に許容し得るキャリアーその他任意の助剤を用いて、常法に従い、粉末状、顆粒状、錠剤状、液状等の任意の剤形に製剤化して提供することができる。他の組成物に配合して使用できるほか軟膏剤、外用液剤、貼付剤等として使用することができる。この際、助剤としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯臭剤等を用いることができる。

20

【0026】

なお、本発明のフィラグリン産生促進剤は、必要に応じてフィラグリン産生促進作用を有する他の天然抽出物等を、上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドを含有する植物抽出物とともに配合して有効成分として用いることができる。

【0027】

本発明のフィラグリン産生促進剤は、上記ロズマリン酸及び／又はエリオジクチオール 7-O-ルチノシドが有するプロフィラグリンmRNA発現促進作用を通じて、フィラグリンの産生を促進することができる。これにより、角層内のアミノ酸量を増加させ、保湿機能を高めて皮膚の老化症状を予防・改善することができる。

30

【実施例】

【0028】

以下、本発明の実施例を説明するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0029】

〔製造例1〕ロズマリン酸及びエリオジクチオール 7-O-ルチノシドの製造

抽出原料としてワイルドタイムの地上部の粉碎物1000gを、メタノール5000mLに投入し、穏やかに攪拌しながら2時間、80℃に保った後、ろ過し、ワイルドタイムからのメタノール抽出液を得た。得られた抽出液を、減圧下溶媒留去し、ワイルドタイム抽出物160gを得た。

40

【0030】

得られたワイルドタイム抽出物160gをダイヤイオンHP-20カラムクロマトグラフィーで分画した。溶出は水、60質量%含水メタノール、メタノール及びアセトンで行い、それぞれの溶出部を得た。ダイヤイオンHP-20カラムクロマトグラフィーで得た60質量%含水メタノール画分21.0gを、順相カラムクロマトグラフィー、逆相カラムクロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィーにより分画及び精製を行い、ロズマリン酸174mg、エリオジクチオール 7-O-ルチノシド220mgを得た。

【0031】

〔試験例1〕プロフィラグリンmRNA発現促進作用試験

本実施例ではロズマリン酸（シグマアルドリッチ社製）、エリオジクチオール 7-O-ルチノシド（フナコシ社製）を試料として用いた。

50

10

20

30

40

50

〔表 1〕ロズマリン酸添加時のプロフィラグリン mRNA 発現促進率

試料添加濃度	プロフィラグリン mRNA 発現促進率
1 μ M	1 3 8 . 6 %
1 0 μ M	4 8 8 . 9 %
1 0 0 μ M	4 9 1 . 9 %

【 0 0 3 6 】

〔表 2〕エリオジクチオール 7 - O - ルチノシド添加時のプロフィラグリン mRNA 発現促進率

試料添加濃度	プロフィラグリン mRNA 発現促進率
1 μ M	1 3 1 . 3 %
1 0 μ M	1 5 6 . 2 %
1 0 0 μ M	1 9 2 . 7 %

10

【 0 0 3 7 】

表 1 ~ 2 に示すように、ロズマリン酸、エリオジクチオール 7 - O - ルチノシドは、プロフィラグリン mRNA の発現を促進する作用を有することが確認された。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 3 8 】

本発明のフィラグリン産生促進剤は、皮膚表皮層内部でフィラグリンの産生を活性化させることにより、皮膚の保湿効果を発揮し、乾燥肌、しわ、肌荒れ、アトピー性皮膚炎の改善及び予防に有効である。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 8/60 (2006.01)
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)
C 0 7 H 17/07 (2006.01)

A 6 1 K 8/60
A 6 1 Q 19/08
A 6 1 Q 19/00
C 0 7 H 17/07